

LORSQUE LE VIH ATTEINT LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

M.L. CUVELIER (1), P. LÉONARD (2), E. RIKIR (1), S. BELACHEW (3)

RÉSUMÉ : Dans le décours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), il n'est pas rare d'observer des atteintes du système nerveux central indépendantes de toute infection opportuniste. Ces conditions peuvent traduire une atteinte directe ou indirecte des cellules nerveuses ou vasculaires cérébrales par le VIH. Nous passerons ici en revue les principales entités nosologiques non infectieuses liées au VIH, soit les lymphomes cérébraux, la pathologie vasculaire cérébrale, la démence liée au SIDA et les myélopathies.

MOTS-CLÉS : *Lymphome cérébral - Démence liée au VIH - Pathologie vasculaire cérébrale*

INTRODUCTION

Dans le décours de l'infection par le VIH, différentes atteintes du système nerveux central peuvent apparaître indépendamment d'une infection opportuniste. Nous citerons principalement : les lymphomes cérébraux, les atteintes vasculaires, la démence et le delirium, ainsi que les myélopathies.

LES LYMPHOMES CÉRÉBRAUX

Cette complication touche 2% des patients au stade SIDA. Il s'agit, dans la très grande majorité des cas, de lymphomes non hodgkiniens (LNH) de type B, de haut grade, exprimant très souvent le virus d'Epstein-Barr (EBV). Cette co-infection virale serait un facteur important dans la genèse de ces lymphomes (1). Contrairement aux LNH systémiques, les lymphomes cérébraux primitifs surviennent surtout quand les lymphocytes T CD4 sont inférieurs à 50/mm³. Le LNH est la deuxième cause de lésion cérébrale focale après la toxoplasmose qui en est le principal diagnostic différentiel. Les hommes sont plus souvent atteints que les femmes (sex ratio 3:1). La fréquence des localisations neurologiques de LNH est de 30%. Il s'agit surtout de localisations méningées. Les manifestations cliniques sont de deux ordres (2) :

(1) Candidat Spécialiste, Service de Neurologie, CHU Sart Tilman, Liège.

(2) Chef de Clinique, Université de Liège, Service des Maladies Infectieuses et Médecine Interne générale, CHU Sart Tilman, Liège.

(3) Chef de Clinique, Chercheur qualifié du F.N.R.S., Université de Liège, Service de Neurologie, CHU Sart Tilman, Liège.

WHEN HIV GETS INTO THE BRAIN

SUMMARY : Besides opportunistic infections, direct or indirect HIV-mediated lesions of cerebral vascular or neural cells can also occur during the natural course of HIV infection. The main non-infectious complications of HIV are cerebral lymphomas, cerebrovascular disorders, HIV dementia and myelitis.

KEYWORDS : *Cerebral lymphomas - HIV dementia - Cerebrovascular disorders*

- les lymphomes cérébroméningés évoluent comme toute tumeur cérébrale maligne et sont susceptibles d'entraîner des troubles des fonctions supérieures, de la confusion, parfois des céphalées, de l'épilepsie ou une symptomatologie déficitaire focalisée. Les structures les plus touchées sont le lobe frontal, le noyau caudé, les régions périventriculaires et le cervelet.

- les lymphomes intramédullaires sont très rares et peuvent parfois s'étendre sur plusieurs segments médullaires.

Dans le cas des localisations cérébrales, en IRM, les lésions sont souvent multiples, détruisant les noyaux gris centraux. Elles sont hypointenses en T1, iso- ou hyperintenses en T2, et sont rehaussées par le gadolinium de façon précoce et intense. L'œdème péri-lésionnel crée un effet de masse modéré par rapport aux abcès cérébraux. Le liquide céphalo-rachidien (LCR) est normal ou comporte quelques anomalies non spécifiques. On y recherche des cellules anormales afin d'éviter le recours à la biopsie cérébrale. La recherche du virus EBV par amplification via les techniques de la PCR à partir d'un échantillon de LCR possède une sensibilité de 80% et une spécificité de 87%.

Dans l'hypothèse d'un diagnostic non exclu de toxoplasmose, on a souvent recours d'emblée à un traitement antitoxoplasmique chez un patient dont la sérologie toxoplasmique est positive. En cas d'absence d'amélioration après 8 à 10 jours de traitement antitoxoplasmique, on discutera alors de l'indication à réaliser une biopsie cérébrale stéréotaxique. Le traitement du LNH primitif du SNC associé au VIH repose sur la chimiothérapie, à base de méthotrexate, en association avec de la radiothérapie encéphalique, mais cette dernière technique n'est pas dénuée d'un certain risque d'induire des séquelles neurologiques post-radicales. La restauration immunitaire inhérente au traitement anti-rétroviral est corrélée à une survie accrue. Le pronostic

global reste très mauvais, avec une médiane de survie de 2,5 mois (3).

LES ATTEINTES VASCULAIRES

Chez les patients infectés par le VIH, on décrit une fréquence anormalement élevée d'accidents ischémiques cérébraux transitoires ou définitifs, de même que des hémorragies cérébrales. Les principales causes d'accidents ischémiques sont les embolies d'origine cardiaque (endocardite, myocardite au VIH, etc), les thromboses sur angéite infectieuse ou post-infectieuses (tuberculose, cytomégalovirus, varicelle, virus herpès simplex, syphilis, cryptococcose, candidose, toxoplasmose, aspergillose, mucormycose, coccidioïdomycose, trypanosomiase), les vascularites associées au lymphome cérébral et les troubles de l'hémostase liés au VIH (antiphospholipides, CIVD) (2).

On suspecte le développement d'une atteinte des petits vaisseaux cérébraux chez les patients VIH+ qui n'ont, par ailleurs, pas de facteur de risque cardiovasculaire. Des lésions similaires à celles de l'artérioloscélrose sont en effet décrites dans certaines études autopsiques (4). On peut également constater des atteintes typiques d'athérosclérose sur les vaisseaux de plus gros calibre. La physiopathologie de ce type d'angiopathie VIH est controversée. Des cas d'angéites cérébrales primitives ont été décrits à différents stades de l'infection par le VIH (5). Certains travaux ont suggéré que la restauration immunitaire pourrait provoquer ou favoriser le développement de l'angiopathie VIH (6).

DÉMENCE ET DELIRIUM CHEZ LES PATIENTS INFECTÉS PAR LE VIH

On distingue trois situations cliniques différentes associées à un déclin cognitif chez les sujets infectés par le VIH.

- Troubles cognitivo-moteurs mineurs du VIH : les patients présentent une détérioration cognitive ou motrice minime, ou des troubles du comportement, mais ne perturbant pas leur fonctionnement au quotidien. Seules les activités les plus élaborées sont affectées. On ne sait s'il s'agit d'un état évoluant nécessairement vers une démence associée au VIH, certains sujets présentant une aggravation de leurs troubles, d'autres non (7).

- Le complexe démentiel associé au VIH : il s'agit d'un déclin cognitif plus marqué et global, où il existe des troubles de l'attention, de la concentration, de l'élocution, de la capacité d'abstraction, de la mémoire, un ralentissement

du traitement de l'information. Le tableau clinique peut simuler au début un état dépressif. Le patient présente également des perturbations sur le plan moteur, et des changements dans son comportement (7). Il n'y a pas d'altération de la vigilance, mais le fonctionnement au quotidien est très perturbé. A la phase évoluée, le syndrome démentiel est sévère, avec mutisme, incontinence et paraplégie (8). La démence du sida est un facteur prédictif de décès. La charge virale et le nombre de lymphocytes T CD4 sont des facteurs de risque reconnus : lorsque la charge virale plasmatique est supérieure à 30.000 copies/ml, le risque de démence est multiplié par 8,5 par rapport aux patients dont la charge virale est < 3.000 copies/ml, et un nombre de lymphocytes CD4 < 200/mm³ augmente le risque de 3,5 par rapport à un nombre de lymphocytes T CD4 > 500/mm³ (9). Depuis l'avènement des traitements antirétroviraux, l'incidence de la démence associée au VIH est passée de 20-30% des cas à 10-15% (10). Toutefois, la proportion des cas survenant pour des taux plus élevés de lymphocytes T CD4 (200 à 350 cellules) semble en augmentation (11-12), et le profil de dysfonctionnement cognitif semble différent depuis l'utilisation des traitements actuels (13). Ces deux observations suggèrent que les antirétroviraux ne diminuent pas le risque de déclin cognitif, mais le retardent et le modifient. Il faut toutefois souligner que certains auteurs, évoquent même, quant à eux, une majoration des taux de troubles cognitifs, et suggèrent un lien avec l'augmentation de la survie des patients et avec l'efficacité insuffisante des antirétroviraux sur les effets neurotoxiques du virus (14).

Des critères ont été établis, permettant de classer les troubles en démence liée au VIH probable ou possible. L'imagerie par IRM reste un examen incontournable dans la mise au point. Quelques hypersignaux T2 sous-corticaux de la substance blanche sont présents en phase précoce. Ultérieurement, s'installe une atrophie cortico-sous-corticale et des anomalies plus étendues de la substance blanche. Il n'y a pas de prise de contraste pathologique. Les atteintes du splenium du corps calleux et des piliers postérieurs du trigone seraient évocatrices du diagnostic. Contrairement à la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) due au virus JC, il n'y a pas d'hyposignal franc sur les séquences T1 (8).

Le LCR est normal ou subnormal. Son étude reste toutefois nécessaire pour exclure les autres causes d'encéphalopathie. Certains auteurs rapportent une corrélation positive entre le taux d'ARN du VIH dans le LCR et le degré de

troubles cognitifs (9), mais une charge virale VIH élevée dans le LCR n'est ni nécessaire, ni suffisante pour faire le diagnostic de démence liée au VIH. L'objectif thérapeutique est d'endiguer la réplication virale dans le SNC (8). Il est souhaitable de choisir des antirétroviraux qui pénètrent bien la BHE (zidovudine, stavudine, abacavir, névirapine, efavirenz et indinavir). Les autopsies révèlent une atteinte de la substance blanche avec démyélinisation, cellules géantes plurinucléées et infiltrats périvasculaires. Les noyaux gris centraux sont prématurément touchés, et il existe une perte neuronale massive évaluée à 40% au niveau des lobes frontaux et temporaux. Le diagnostic différentiel doit être fait d'avec les infections opportunistes (toxoplasmosse cérébrale, LEMP, syphilis tertiaire), les carences vitaminiques, une dysthyroïdie. Le traitement consiste en un renforcement du traitement antirétroviral, en association avec un traitement symptomatique si nécessaire (anxio-lytiques et autres psychotropes).

- le delirium associé au VIH : il s'agit d'une perturbation de la conscience se développant sur un court laps de temps, et se manifestant par des difficultés attentionnelles majeures (15). Ce trouble s'associe parfois à des troubles du cycle de l'éveil et du sommeil, une modification de l'activité psychomotrice (hypo- ou hyperactivité) et des troubles de l'humeur. La différence entre les troubles cognitifs légers, le complexe démentiel lié au VIH et le delirium repose surtout sur la modification de la vigilance dans ce dernier cas. Les étiologies du delirium sont très nombreuses, à commencer par les effets indésirables médicamenteux (surtout liés à la prise d'efavirenz) qu'il convient d'exclure en première intention. On recherchera également une encéphalopathie métabolique, une néoplasie, une réaction d'hypersensibilité, une infection ou une épilepsie (16). Le traitement sera à la fois causal et symptomatique.

MYÉLOPATHIE ASSOCIÉE AU VIH

La forme la plus commune d'atteinte médullaire est la myélopathie vacuolaire. Elle concerne surtout les malades atteints depuis plus de dix ans. Les formes frustes sont les plus fréquentes. Les lésions s'installent souvent au niveau de la moelle thoracique, et se manifestent par une faiblesse des membres inférieurs associée à des paresthésies. A la phase avancée, le tableau clinique est celui d'une paraparésie spastique avec ataxie proprioceptive et, plus rarement, troubles génito-sphinctériens (2). Il existe, comme pour la démence associée au VIH, des critères diagnos-

tiques précis pour la myélopathie associée au VIH. Le diagnostic est aidé par la réalisation de potentiels évoqués somesthésiques et moteurs, démontrant les atteintes cordonale postérieure et pyramidale (17). La résonance magnétique médullaire est dans la grande majorité des cas normale. Parfois on retrouve quelques hypersignaux T2 au sein des cordons postérieurs, ou une atrophie médullaire dans les formes évoluées. Le LCR est normal ou peu spécifique. Il ne semble pas y avoir d'augmentation de la charge virale VIH dans le LCR.

Le traitement privilégie les molécules pénétrant la BHE, en association avec de la vitamine B12 en intramusculaire, le tableau clinique étant très similaire à celui rencontré dans la sclérose combinée de la moelle. L'efficacité des traitements est cependant controversée. Les traitements symptomatiques (kiné, antispasmodiques etc.) ne doivent pas être négligés (2). L'anatomopathologie révèle une vacuolisation intramyélinique de la moelle épinière. Les axones sont épargnés, ou il existe une dégénérescence axonale tardive dans les cas évolués (18). On évoque, sur le plan physiopathologique, l'hypothèse de la migration dans le SNC de lymphocytes infectés, ce qui engendrerait une réaction inflammatoire locale trop expansive, ou une réponse aberrante «auto-réactive» c'est-à-dire dirigée contre des antigènes du SNC (2). D'autres myélopathies associées au VIH sont parfois rapportées, pouvant prendre l'aspect de lésions comparables à celles de l'encéphalite au VIH. On décrit enfin une myélopathie aiguë spontanément résolutive lors de la primo-infection.

CONCLUSION

Outre les infections opportunistes, qui représentent une part importante des complications neurologiques survenant dans le décours du SIDA, nous rencontrons fréquemment également des atteintes non infectieuses, touchant le système nerveux périphérique ou central.

Le lymphome cérébral demeure la complication la plus redoutable car fatale à court terme.

Les troubles cognitifs ne sont pas exceptionnels aux stades évolués de la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bashir R, Luka J, Cheloha K, et al.— Expression of Epstein-Barr virus proteins in primary CNS lymphoma in AIDS patients. *Neurology*, 1993, **43**, 2358-2362.
2. Girard PM, Katlama C, Pialoux G.— VIH édition 2007. Doin 2007.

3. Lacroix C.— Manifestations neurologiques du VIH. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), *Neurologie*, 1999, **17**, 10-11.
4. Connor MD, Lammie GA, Bell JE, et al.— Cerebral infarction in adult AIDS patients: observations from the Edinburgh HIV Autopsy Cohort. *Stroke*, 2000, **31**, 2117-2126.
5. Nogueras C, Sala M, Sasal M, et al.— Recurrent stroke as a manifestation of primary angiitis of the central nervous system in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Arch Neurol*, 2002, **59**, 468-473.
6. Van der Ven AJ, Van Oostenbrugge RJ, Kubat B, Tervaert JW.— Cerebral vasculitis after initiation antiretroviral therapy. *AIDS*, 2002, **16**, 2362-2364.
7. Report of a Working Group of the American Academy of Neurology.— Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. AIDS Task Force. *Neurology*, 1991, **41**, 778-785.
8. Clifford DB. AIDS dementia. *Med Clin North Am*, 2002, **86**, 537-550.
9. Childs EA, Lyles RH, Selnes OA, et al.— Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy. *Neurology*, 1999, **52**, 607-613.
10. Sacktor N.— The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Neurovirol*, 2002, **8**, 115-121.
11. Dore GJ, Correll PK, Li Y.— Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 1999, **13**, 1249-1253.
12. Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, et al.— Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-associated neurologic disease incidence changes : Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology*, 2001, **56**, 257-260.
13. Cysique LA, Maruff P, Brew BJ.— Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras: a combined study of two cohorts. *J Neurovirol*, 2004, **10**, 350-257.
14. Neuenburg JK, Brodt HR, Herndier BG, et al.— HIV-related neuropathology, 1985 to 1999: rising prevalence of HIV encephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, **31**, 171-177.
15. American Psychiatric Association.— Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Edition. Text Revision. Washington, D.C. American Psychiatric Association, 2000.
16. Slavney RR.— Psychiatric dimensions of medical practice. What primary-care physicians should know about delirium, demoralization, suicidal thinking, and competence to refuse medical advice. Johns Hopkins University Press, 1998, Baltimore and London.
17. Tagliati M, Di Rocco A, Danisi F, Simpson DM.— The role of somatosensory evoked potentials in the diagnosis of AIDS-associated myelopathy. *Neurology*, 2000, **54**, 1477-1482.
18. Rottnek M, Di Rocco A, Laudier D, Morgello S.— Axonal damage is a late component of vacuolar myelopathy. *Neurology*, 2002, **58**, 479-581.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr. S. Belachew, Service de Neurologie, CHU Sart
Tilman, 4000 Liège, Belgique.